

# Evolution du marché des médicaments vétérinaires et de leur encadrement réglementaire : conséquence sur leur disponibilité

## *Changes in the market of veterinary medicinal products and their regulations: consequence on their availability*

Par Patrick DEHAUMONT et Gérard MOULIN<sup>(1)</sup>  
(mémoire présenté le 20 janvier 2005)

### RÉSUMÉ

Le médicament vétérinaire est un outil essentiel de protection de la santé humaine, de la santé et du bien être des animaux. Pour ce faire, il est très encadré par une réglementation très voisine de celle du médicament humain. Cependant pour le médicament vétérinaire, des dispositions supplémentaires visant à sécuriser les denrées alimentaires d'origine animale et à protéger l'environnement ont été introduites.

On constate aujourd'hui un manque de disponibilité de médicaments vétérinaires pour traiter les maladies animales ou les espèces mineures. Ce phénomène est mondial.

La principale cause du manque de diversité des médicaments vétérinaires est probablement liée à l'étroitesse du marché des médicaments vétérinaires qui ne représente que 3 % du marché du médicament destiné à l'Homme. Le marché vétérinaire est de plus très fragmenté du fait de la multiplicité des espèces.

L'augmentation des exigences réglementaires et scientifiques dans le cadre de l'évaluation qui était nécessaire pour sécuriser et moraliser la filière, a aussi certainement contribué au déficit croissant de médicaments vétérinaires.

Une solution au problème de la disponibilité des médicaments vétérinaires ne pourra être trouvée que si un dispositif cohérent est mis en place prenant en compte les différents aspects du problème, à savoir réglementaire, scientifique, économique. Ce dispositif doit inciter les laboratoires pharmaceutiques à étendre le champ d'action des médicaments existants à de nouvelles espèces et à développer des médicaments pour des espèces mineures ou des indications mineures tout en maintenant un haut niveau de protection de la santé du consommateur. Le succès des actions entreprises dans le cadre de la disponibilité des médicaments ne pourra être obtenu que par une action concertée de tous les acteurs de la filière.

**Mots-clés :** médicaments vétérinaires, médicaments orphelins, autorisation de mise sur le marché, disponibilité, code de la santé publique, pharmacie vétérinaire, résidus, contaminants, agence européenne du médicament, AFSSA, ANMV.

(1) Patrick DEHAUMONT – Directeur de l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV)  
G. MOULIN – Chargé des missions des affaires internationales à l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire  
AFSSA – ANMV BP 90203 – 35302 FOUGERES CEDEX.

## SUMMARY

*Veterinary medicinal products play an essential role in the protection of human health, as well as animal health and welfare. The legislation for veterinary medicinal products is hence very similar to that for human medicines. In addition, supplementary provisions have been introduced for veterinary medicinal products to guarantee the safety of food of animal origin and protect the environment. The limited availability of veterinary medicinal products to treat animal diseases and minor species is a worldwide issue. It is probably due chiefly to the small size of the veterinary medicinal market, which represents only 3% of the human medicine market. In addition, the veterinary market is very fragmented due to the large number of species.*

*Increasingly stringent regulatory and scientific requirements, which were necessary to improve both the safety and ethics of the industry, certainly also contributed to the growing lack of veterinary medicinal products.*

*The problem of the availability of veterinary medicinal products will be solved only if a coherent program is implemented, taking into account the regulatory, scientific and economic aspects of the problem. This program should encourage pharmaceutical laboratories to extend the use of existing products to new species and to develop products for minor species or minor indications, while maintaining a high level of safety for consumers. The success of this program will require a concerted action involving all the players of the industry.*

**Key words:** *veterinary medicinal products, orphan drugs, marketing authorisation, availability, public health code, veterinary pharmacy, residues, contaminants, European Drug Agency, AFSSA (French Food Safety Authority), ANMV (French National Agency for Veterinary Medicinal Products).*

### • INTRODUCTION

Le médicament vétérinaire a pour objectif de maintenir les animaux en bonne santé et de contribuer à leur bien-être. Outil indispensable, il permet de contrôler leur niveau sanitaire et d'assurer leurs qualité et productivité.

La présence éventuelle de résidus dans les produits d'origine animale ou dans l'environnement impose le contrôle de sa fabrication et une évaluation rigoureuse de son innocuité, de sa mise sur le marché et de son utilisation.

Pour répondre à ces objectifs, un dispositif juridique européen a été mis en place, exigeant l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché pour tout médicament vétérinaire, autorisation délivrée par l'autorité compétente de l'État membre concerné.

La réglementation du médicament vétérinaire est très voisine de celle du médicament à usage humain et les exigences en matière de qualité et de fabrication sont pratiquement identiques. Mais en plus, pour le médicament vétérinaire, des dispositions supplémentaires, visant à sécuriser les denrées alimentaires d'origine animale et l'environnement, ont été introduites. Pour chaque médicament, des limites maximales de résidus dans les denrées animales produites sont définies et des temps d'attente sont déterminés, au delà desquels les animaux traités peuvent être abattus sans conséquence pour la santé du consommateur.

La loi sur la pharmacie vétérinaire en 1975 a ainsi permis une amélioration de la qualité des médicaments vétérinaires et une sécurisation accrue de leur utilisation et de la chaîne alimentaire.

La mise en place de cette réglementation, mais aussi la pression du marché ont provoqué une diminution de plus de

la moitié du nombre des médicaments vétérinaires entre 1975 et 2005. Il en est résulté une concentration du marché vétérinaire et la disparition d'entreprises de fabrication.

Le marché du médicament vétérinaire avec 896 millions d'euros de chiffre d'affaires (Source SIMV 2003 : Syndicat de l'industrie du médicament vétérinaire) représente moins de 3 % du chiffre d'affaires du médicament à usage humain (31,5 milliards d'euros en 2001 – source : Syndicat national des industries pharmaceutiques). Compte tenu de sa petite taille, le problème de la disponibilité des médicaments se pose avec plus d'acuité que pour les médicaments à usage humain.

En raison de l'impact potentiel des médicaments vétérinaires sur les denrées d'origine animale et sur l'environnement, il doit être considéré comme un véritable problème de santé publique dans toutes ses composantes : santé humaine, sécurité alimentaire, santé animale et préservation de l'environnement.

### • LE CONTEXTE LÉGISLATIF ET RÉGLEMENTAIRE ACTUEL

#### Historique

Le point de départ de la législation française est la loi sur la pharmacie vétérinaire de 1975 et ses décrets d'application parus à partir de 1977. Le Code de la Santé Publique et le Code Rural rassemblent les principales dispositions relatives au médicament vétérinaire. Ces dispositions sont complétées par un nombre important d'arrêtés. Le Directeur Général de l'Agence française de sécurité alimentaire (AFSSA) et par délégation, le Directeur de l'Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV) prend, au nom de l'État, les décisions dans son domaine de compétence en matière de pharmacie vétérinaire.

La réglementation française est étroitement liée à la réglementation communautaire, très poussée dans ce domaine. Au plan communautaire, deux directives de base CEE 81/851 et CEE 81/852 ont été publiées en 1981, avec pour objectif d'améliorer et d'harmoniser les procédures d'enregistrement des médicaments vétérinaires au sein de l'Union Européenne.

Dans les années 1990, de nouvelles réglementations sont apparues concernant les bonnes pratiques de fabrication (directive 91/412 CEE) et les résidus de médicaments vétérinaires (règlement LMR 2377/90). En 1993, le dispositif a été renforcé par la création de l'Agence Européenne pour l'Évaluation des Médicaments (EMEA) (règlement CEE 2309/93 du Conseil).

L'EMEA fonctionne en réseau et coordonne les ressources scientifiques mises à disposition par les autorités nationales des États Membres de l'Union Européenne.

Les avis scientifiques de l'Agence sont élaborés par trois comités, le Comité des Spécialités Pharmaceutiques (CPMP) responsable des médicaments à usage humain, le Comité des Médicaments Vétérinaires (CVMP), responsable des médicaments à usage vétérinaire et le Comité des Médicaments Orphelins (COMP), des médicaments dits « orphelins » pour les maladies humaines rares.

En matière de médicaments vétérinaires, le CVMP, comité spécialisé de l'EMEA est responsable de l'établissement des limites maximales de résidus, de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les médicaments vétérinaires relevant de la procédure centralisée<sup>(2)</sup> ; il est aussi responsable de l'arbitrage en cas de désaccord entre les États Membres au cours de la procédure de reconnaissance mutuelle<sup>(3)</sup>, et de l'élaboration des lignes directrices. Celles-ci sont applicables pour toutes les procédures, y compris les procédures nationales<sup>(4)</sup> d'AMM et elles deviennent obligatoires si une directive s'y réfère précisément.

Les directives vétérinaires ont été codifiées récemment (Directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires européens).

Enfin la dernière révision de ces textes communautaires a été publiée au Journal des Communautés européennes le 30 avril 2004. Cette révision introduit de nouveaux outils destinés à améliorer la disponibilité des médicaments vétérinaires (cf. infra).

### Le règlement LMR

Le règlement (CEE) n° 2377/90 du 26 juin 1990, dit règlement LMR, établit la procédure communautaire pour la fixation

#### ENCADRÉ N° 1

##### Annexe I

Sont inscrites en annexe I, les substances pharmacologiquement actives pour lesquelles des limites maximales de résidus ont été fixées de manière définitive.

##### Annexe II

S'il n'apparaît pas nécessaire, pour la protection de la santé publique, de fixer une limite maximale de résidus pour une substance pharmacologiquement active, alors celle-ci est incluse dans la liste faisant l'objet de l'annexe II.

##### Annexe III

Les substances pharmacologiquement actives pour lesquelles des limites maximales provisoires de résidus ont été fixées, font l'objet de l'annexe III.

Une limite maximale provisoire de résidus peut être fixée pour une substance pharmacologiquement active, à condition qu'il n'y ait pas de raison de penser que les résidus de la substance en question, au niveau proposé, présentent un risque pour la santé du consommateur. Une LMR provisoire s'applique pour une durée ne dépassant pas cinq ans. Elle ne peut être prolongée qu'une seule fois, exceptionnellement, pour une période ne dépassant pas deux ans, si cela se révèle utile pour l'achèvement d'études scientifiques en cours.

##### Annexe IV

S'il apparaît qu'une limite maximale de résidus ne peut être fixée pour une substance pharmacologiquement active utilisée dans des médicaments vétérinaires parce que les résidus de la substance en question, quelle que soit leur concentration dans les denrées alimentaires d'origine animale, constituent un risque pour la santé du consommateur, cette substance est incluse dans la liste faisant l'objet de l'annexe IV.

tion des limites maximales de résidus (LMR)<sup>(5)</sup> de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale. Celle-ci est une condition préalable, mais non suffisante, en vue de l'obtention d'une AMM pour tout médicament vétérinaire destiné aux animaux producteurs de denrées alimentaires.

Pour obtenir la fixation d'une LMR, pour une substance pharmacologiquement active, le demandeur, le plus souvent une entreprise pharmaceutique, dépose un dossier auprès de l'EMEA. Le CVMP formule un avis à destination de la Commission, en vue de modifier le règlement 2377/90, pour inclure la substance dans une de ses annexes. L'inclusion d'une molécule dans une annexe, précise l'espèce, la denrée et la voie d'administration concernées (encadré n° 1).

(2) La procédure centralisée permet d'obtenir une seule AMM valable dans tous les États Membres de l'Union Européenne. Elle est obligatoire pour les médicaments biotechnologiques et optionnelle pour les médicaments innovants.

(3) La procédure de reconnaissance mutuelle permet d'obtenir des AMM identiques dans plusieurs États Membres à partir d'une première AMM obtenue dans un État Membre (qui devient État Membre de Référence).

(4) La procédure nationale permet d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) valable pour un seul État Membre.

(5) limite maximale de résidus : la teneur maximale en résidus, résultant de l'utilisation d'un médicament vétérinaire (exprimé en mg/kg ou en µg/kg sur la base du poids frais), que la Communauté peut accepter comme légalement autorisée ou qui est reconnue comme acceptable dans ou sur des denrées alimentaires.

Procédure	TOTAL	Médicaments « chimiques »	Médicaments immunologiques
Centralisée	38	19	19
Reconnaissance mutuelle	189	147	42
Nationale	3063	2661	402

**Tableau 1 :** Nombre d'AMM en fonction de la procédure d'AMM (mai 2003).

Pour les substances incluses dans des médicaments vétérinaires, présents sur le marché avant le 1<sup>er</sup> janvier 1992, le règlement n° 2377/90 prévoyait une période transitoire pour établir les LMR, pendant laquelle les médicaments concernés pouvaient continuer à être commercialisés. Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2000, pour les médicaments destinés à des animaux de consommation, seuls peuvent être présents sur le marché, ceux contenant des substances pharmacologiquement actives qui ont été incluses dans les annexes I, II ou III dudit règlement.

## Les conditions d'obtention de l'AMM

Pour pouvoir commercialiser un médicament vétérinaire, il est nécessaire d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM). Dans ce but, les parties intéressées doivent déposer auprès des autorités compétentes (l'AFSSA/ANMV pour la France, l'EMA pour la procédure centralisée) un dossier d'autorisation de mise sur le marché<sup>(6)</sup>.

Ce dossier d'AMM fait l'objet d'une évaluation scientifique qui a pour but de vérifier la qualité, l'innocuité envers l'utilisateur, le consommateur, l'environnement, l'animal de destination et l'efficacité du médicament vétérinaire.

Cette évaluation est basée sur les critères présents dans l'annexe de la directive 2001/82/EC, ainsi que sur les nombreuses lignes directrices européennes disponibles.

Dans le cas des médicaments vétérinaires destinés aux animaux producteurs de denrées alimentaires, les autorités compétentes fixent, lorsque cela s'avère nécessaire, un temps d'attente minimal<sup>(7)</sup> que doit respecter le détenteur de l'animal traité. Le temps d'attente pour chaque denrée d'origine animale correspond au temps nécessaire pour que les résidus ne présentent plus de risque pour le consommateur. Il est basé sur la LMR fixée au plan communautaire.

Ce temps d'attente précise la durée pendant laquelle les denrées alimentaires produites par l'animal traité ne peuvent être commercialisées en vue de la consommation humaine.

Pour obtenir une AMM, le demandeur doit utiliser une des trois procédures fixées par la réglementation européenne, la procédure « centralisée », la procédure de reconnaissance mutuelle ou la procédure nationale qui n'est plus possible que pour les médicaments commercialisés uniquement en France (cf. notes supra).

## ENCADRÉ N° 2

### Article L5141-10

(Ordonnance n° 2001-313 du 11 avril 2001  
art. 4 Journal Officiel du 14 avril 2001)

Par dérogation aux dispositions de l'article L. 5141-5, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments peut autoriser, lorsque la situation sanitaire l'exige et qu'il n'existe pas de médicament vétérinaire autorisé approprié, l'utilisation pour une durée limitée :

1° d'un médicament vétérinaire déjà autorisé dans un autre État membre de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen ;

2° ou, à défaut, d'un médicament vétérinaire autorisé dans un État autre que ceux mentionnés au 1°.

En cas d'épizootie et en l'absence de médicament vétérinaire autorisé approprié, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments peut également autoriser, pour une durée limitée, l'utilisation de médicaments vétérinaires n'ayant fait l'objet d'aucune autorisation de mise sur le marché dans aucun État.

Ces autorisations temporaires d'utilisation peuvent être suspendues ou supprimées à tout moment si les conditions prévues au présent article ne sont plus remplies ou si ces mesures sont nécessaires pour assurer la protection de la santé humaine ou de la santé animale.

Si l'on réalise un bilan des AMM octroyées en fonction des 3 procédures d'AMM, il apparaît clairement que la majorité des médicaments aujourd'hui présents sur le marché français ont été autorisés par la procédure nationale (tableau 1).

## Les conditions de prescription/délivrance

Le code de la santé publique prévoit dans l'article L5141-10, la possibilité dans des cas particuliers de délivrer des autorisations temporaires d'utilisation (ATU). Ces ATU peuvent constituer dans de rares cas une solution temporaire à une absence de médicaments avec AMM pour une indication thérapeutique particulière chez une espèce donnée (encadré n° 2).

(6) Un dossier d'AMM est composé de 5 parties :

partie I : administrative / partie II : qualité / partie IIIA : toxicologie / partie IIIB : résidus / partie IV : efficacité.

(7) Temps d'attente : période nécessaire entre la dernière administration du médicament vétérinaire à l'animal dans les conditions normales d'emploi et l'obtention des denrées alimentaires provenant de cet animal, afin de garantir qu'elles ne contiennent pas de résidus en quantités supérieures aux limites maximales établies en application du règlement (CEE) n° 2377/90.



**ENCADRÉ N° 3**

**Article L5143-4**

(Ordonnance n° 2001-313 du 11 avril 2001 art. 12  
Journal Officiel du 14 avril 2001)

Le vétérinaire doit prescrire en priorité un médicament vétérinaire autorisé pour l'animal de l'espèce considérée et pour l'indication thérapeutique visée, ou un aliment médicamenteux fabriqué à partir d'un prémélange médicamenteux autorisé répondant aux mêmes conditions.

Dans le cas où aucun médicament vétérinaire approprié bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché, d'une autorisation temporaire d'utilisation ou d'un enregistrement n'est disponible, le vétérinaire peut prescrire les médicaments suivants :

1° un médicament vétérinaire autorisé pour des animaux d'une autre espèce dans la même indication thérapeutique, ou pour des animaux de la même espèce dans une indication thérapeutique différente ou un aliment médicamenteux fabriqué à partir d'un prémélange médicamenteux autorisé répondant aux mêmes conditions ;

2° si le médicament mentionné au 1° n'existe pas, un médicament vétérinaire autorisé pour des animaux d'une autre espèce dans une indication thérapeutique différente ou un aliment médicamenteux fabriqué à partir d'un prémélange médicamenteux autorisé répondant aux mêmes conditions ;

3° si les médicaments mentionnés aux 1° et 2° n'existent pas, un médicament autorisé pour l'usage humain ;

4° à défaut des médicaments mentionnés aux 1°, 2° et 3°, une préparation magistrale vétérinaire.

Les médicaments mentionnés aux 1°, 2°, 3° et 4° ci-dessus sont administrés soit par le vétérinaire, soit sous la responsabilité personnelle de ce dernier, par le détenteur des animaux, dans le respect de la prescription du vétérinaire.

Lorsque le vétérinaire prescrit un médicament destiné à être administré à des animaux dont la chair ou les produits sont destinés à la consommation humaine, les substances à action pharmacologique qu'il contient, doivent être au nombre de celles qui figurent dans l'une des annexes I, II et III du règlement (CEE) n° 2377/90 du Conseil du 26 juin 1990 établissant une procédure communautaire pour la fixation des limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale. Le vétérinaire fixe le temps d'attente applicable, qui ne peut être inférieur au minimum fixé pour la denrée animale considérée, par arrêté des ministres chargés de l'agriculture et de la santé, après avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments ; on entend par temps d'attente le délai à observer entre la dernière administration du médicament à l'animal dans les conditions normales d'emploi, et l'obtention des denrées alimentaires provenant de cet animal.

**ENCADRÉ N° 4**

« Art. R. 5146-53-6. - Les vétérinaires exerçant dans les conditions prévues à l'article L. 5143-2 sont autorisés à administrer eux-mêmes, dans le cadre de leur emploi exclusif par ces vétérinaires pour leur usage professionnel et dans le cas prévu au 3° de l'article L. 5143-4, à des animaux dont la chair ou les produits ne sont pas destinés à la consommation humaine, les médicaments à usage humain classés dans l'une des catégories de prescription restreinte mentionnées à l'article R. 5143-5-1 bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché, nécessaires pour éviter des souffrances inacceptables à ces animaux ou répondre à des situations sanitaires spécifiques ».

Cette possibilité de recours à la « cascade » doit être considérée comme une aide à la décision du vétérinaire lorsque les indications thérapeutiques telles que définies par l'AMM ne sont pas disponibles. Par ailleurs, pour pouvoir appliquer la « cascade », le vétérinaire doit s'assurer qu'une LMR existe. Il doit également observer un temps d'attente qui ne peut pas être inférieur aux temps d'attente forfaitaire fixés par l'arrêté du 16 octobre 2002, qui sont dans certains cas incompatibles avec le mode d'élevage des animaux (exemple de l'élevage des perdrix qui dure trois semaines, alors que le temps d'attente forfaitaire est fixé à 28 jours pour la viande).

Aussi ces dispositions ne constituent-elles en aucun cas une solution à long terme à la problématique de la disponibilité des médicaments vétérinaires. De plus, ces dispositions font peser, en l'absence de médicament autorisé chez l'espèce de destination, toute la responsabilité de l'utilisation hors AMM sur le vétérinaire tant au plan civil que pénal.

En outre, le décret n°2003-263 du 20 mars 2003 donne aux vétérinaires l'accès aux médicaments à usage humain classés par leur AMM dans la catégorie des médicaments de prescription restreinte. Il permet de répondre de manière adéquate à certaines situations où les médicaments vétérinaires sont indisponibles. Cette disposition ne concerne toutefois que les animaux de compagnie, compte tenu de l'obligation de fixation de LMR pour les animaux de rente. (encadré n°4)

• **LE RÈGLEMENT LMR ET SA MISE EN APPLICATION**

**Les conséquences de l'application du règlement LMR**

La mise en place, au plan communautaire, du règlement LMR a constitué une étape majeure pour protéger la santé du consommateur de denrées d'origine animale.

Entre 1992 et 2000, plus de 700 substances anciennes ont été évaluées par le CVMP. Des recommandations de LMR pour inclusion en annexe I, II ou III ont été effectuées pour 629 substances au total, dont 107 substances ont été recommandées pour inclusion en annexe I du règlement 2377/90, 515 en annexe II et 7 restent actuellement

Espèces pour lesquelles les LMR ont été fixées	Extrapolations à :
Bovins	Tous les ruminants
Bovins laitiers	Tous les ruminants laitiers
Porcs	Tous les mammifères monogastriques
Poulets et œufs	Volailles et œufs de volaille
Salmonidés	Tous les poissons
Bovins ou porcs	Chevaux

**Tableau 2 :** extrapolation possible des LMR d'une espèce majeure (colonne de gauche) aux espèces mineures d'une même classe d'animaux.

en annexe III. Onze substances ont été inscrites en annexe IV (EMEA/V/11827/03).

Pour 39 substances, le CVMP n'a pas pu faire de recommandation pour inclusion dans une des annexes en raison d'informations insuffisantes et pour 57 substances, les laboratoires ont retiré leurs demandes après réception de la liste de questions, l'investissement nécessaire pour réaliser les études complémentaires demandées ayant été jugé trop important.

Ainsi donc, pour 96 substances pharmacologiquement actives, il n'y a pas eu d'inscription dans une des annexes du règlement. Les médicaments les contenant ont donc été retirés du marché européen.

Lors de l'établissement des LMR, seules les espèces les plus importantes ont fait l'objet de travaux de la part des pétitionnaires. En effet, compte tenu du coût élevé des études scientifiques nécessaires pour établir les dossiers de LMR, les demandeurs se sont désintéressés de certains créneaux de marché ne permettant pas un retour sur investissement suffisant. Ainsi les inscriptions dans les 3 principales annexes n'ont reflété que les données fournies pour certaines espèces et certaines denrées uniquement.

L'application du règlement LMR a donc eu pour conséquence une réduction importante de l'arsenal thérapeutique : des médicaments (en l'absence de LMR pour le principe actif) ont en effet disparu ou des indications thérapeutiques et des espèces de destination (LMRs obtenues uniquement pour certaines espèces ou certaines denrées) ont été limitées.

La perception de ce problème est devenue particulièrement aiguë à l'approche du 1<sup>er</sup> janvier 2000 ; à cette date les États Membres devaient retirer les autorisations de mise sur le marché de tous les anciens médicaments qui, contenant des substances actives pour lesquelles aucune LMR n'avait été fixée, ne satisfaisaient pas aux critères du règlement à cette échéance. Au sein de l'EMEA/CVMP, une réflexion a été mise en place pour examiner la possibilité d'extrapoler les LMR établies pour certaines espèces à d'autres espèces. Elle a abouti à des propositions concrètes d'extrapolation entre les espèces.

## Extrapolation des LMR

Le CVMP a adopté dès 1997 une ligne directrice sur l'établissement de LMR pour les espèces mineures (EMEA/CVMP/153a/97-Final). Elle prévoyait l'extrapolation des LMR d'une espèce majeure aux espèces mineures d'une même classe d'animaux. Les extrapolations possibles figurent dans le [tableau 2](#).

En 2000, le CVMP a conduit une analyse à partir des LMR attribuées jusqu'alors, pour les différentes espèces de destination. Le résultat de cette évaluation figure dans la ligne directrice sur « l'approche de l'analyse des risques pour les résidus des médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale (EMEA/CVMP/187/00-Final) ». Celle-ci permet l'extrapolation des LMR à tous les animaux producteurs d'aliments, si des LMR voisines ont été attribuées pour trois espèces majeures et si les méthodes analytiques de dosage des résidus sont globalement applicables aux espèces additionnelles.

La manière de mettre en application cette ligne directrice a été expliquée dans le document « mise en application de la ligne directrice sur l'approche de l'analyse des risques pour les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale – EMEA/CVMP/069/02) ». Le CVMP a proposé d'extrapoler à toutes les espèces productrices d'aliment, les LMR pour 12 substances satisfaisant aux critères établis dans la ligne directrice.

Des extensions ont été recommandées par le CVMP en l'absence de demandes formelles.

En 2003, le CVMP a adopté un document : « Points à prendre en compte en ce qui concerne la disponibilité des médicaments vétérinaires – Extrapolation des LMR – EMEA/CVMP/457/03 ».

Il a identifié une liste de substances essentielles pour lesquelles des LMR ont été établies pour une espèce ou plus mais sont absentes pour d'autres, l'objectif étant d'étendre les LMR existantes à ces espèces additionnelles.

Comme première étape, des substances essentielles pour le traitement des moutons et des chèvres ont été identifiées. Après avoir revu les méthodes analytiques disponibles et les LMR existantes, les extrapolations suivantes ont été faites :

- Albendazole : extrapolation de LMR incluant le lait de tous les ruminants ;
- Fenbendazole : extrapolation de LMR incluant le lait de tous les ruminants ;
- Febantel : extrapolation de LMR incluant le lait de tous les ruminants ;
- Thiabendazole : extrapolation de LMR incluant le lait de chèvre ;
- Abamectin : extrapolation de LMR incluant tous les ruminants ;
- Amitraz : extrapolation de LMR incluant le lait de chèvre ;

- Cyperméthrin : extrapolation de LMR incluant tous les ruminants ;
- Dexaméthasone : extrapolation de LMR incluant le lait de chèvre.

Des actions similaires pour d'autres espèces mineures pourront être répétées dans le futur.

### Mise en application du règlement LMR en France

Depuis la parution du règlement 2377/90, tous les médicaments dont la molécule a été inscrite en annexe IV, ont été retirés du marché dès parution du règlement notifiant cette décision, afin de garantir la protection de la santé publique.

Par ailleurs, en France, à la fin de l'année 1998, les médicaments contenant des molécules pour lesquelles les entreprises pharmaceutiques n'avaient pas déposé de dossier de LMR, ont été retirés du marché français.

Enfin, le règlement LMR prévoyait une obligation de retrait des AMM des médicaments contenant des molécules qui n'étaient pas inscrites en annexe I, II ou III du règlement LMR au 1<sup>er</sup> janvier 2000. Cette mesure a été appliquée en France par étapes : ainsi, les médicaments pour lesquels les molécules n'ont pas été inscrites dans une des annexes (abandon par le laboratoire ou absence de décision de l'EMA / CVMP) ont été retirés fin 2001.

En 2002, une procédure a été mise en place pour prendre en compte les exigences relatives aux denrées découlant du règlement LMR. Les AMM des médicaments concernés (76 médicaments) ont été modifiées en supprimant le temps d'attente « œuf ou lait » et en les remplaçant par des contre-indications pour les femelles laitières ou pondeuses lorsque les LMR lait ou oeuf n'ont pas été établies.

Par contre, les mesures de retrait des AMM ou de limitations d'indication n'ont pas été appliquées pour ce qui concerne la composante espèce, considérant que l'extrapolation inter-espèce devait être retenue.

Dans cette logique, la France a saisi la Commission Européenne en novembre 2001 afin d'extrapoler les LMR fixées pour une espèce animale majeure à toutes les autres espèces. Dans cette saisine, était également posé le cas particulier des médicaments pour chevaux, à savoir la possibilité de considérer certains chevaux comme « non destinés à la consommation humaine » et de pouvoir ainsi conserver les autorisations de mise sur le marché (AMM) des médicaments destinés aux chevaux, pour lesquels aucune LMR n'avait été fixée, en restreignant dans la notice de ces médicaments, l'espèce de destination aux seuls chevaux écartés de la consommation humaine.

En France, les AMM de médicaments destinées à plusieurs espèces ont donc été maintenues jusqu'à aujourd'hui, si la molécule est inscrite dans une des annexes I, II ou III du règlement, même s'il n'existe pas de LMR pour la ou les espèces concernées.

L'approche française a permis de prendre en compte de futures extrapolations de LMR proposées par l'EMA/CVMP, mais aussi d'anticiper les évolutions récentes (2004) de la réglementation communautaire.

### • LES PROBLÈMES IDENTIFIÉS EN MATIÈRE DE DISPONIBILITÉ DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES

#### Considérations générales : évolution de l'offre en matière de médicament vétérinaire

Depuis 1975, le nombre de médicaments autorisés en France est passé de 7800 à 3063. Cette diminution illustre de manière évidente la réduction de l'arsenal thérapeutique. Il convient toutefois de souligner que la législation a eu un effet « moralisateur » : la mise en place de la législation a permis d'éliminer de nombreux produits dont la qualité, la sécurité et l'efficacité étaient jugées insuffisantes et d'augmenter le niveau de qualité, de sécurité et d'efficacité des médicaments vétérinaires présents sur le marché.

En ce qui concerne les médicaments nouveaux, le nombre de nouvelles demandes d'AMM est en diminution, mais il faut surtout noter qu'elles ne concernent en général qu'une seule espèce, pour des indications extrêmement ciblées. Cette démarche a été adoptée par les entreprises pharmaceutiques en vue de limiter les coûts de développement.

Depuis la mise en place de la législation sur la pharmacie vétérinaire, on a assisté à une concentration du nombre d'entreprises fabriquant des médicaments vétérinaires mis sur le marché en France : elles sont passées de 350 à 104.

Cette concentration apparaît dans les chiffres publiés par le SIMV (Syndicat de l'Industrie du Médicament Vétérinaire et Réactifs) pour 2003 : aujourd'hui, 24 médicaments représentent 20 % du chiffre d'affaires et 144 (toutes présentations regroupées), 50 %. Les 4 premières entreprises fournissent 52,6 % du marché des produits de santé animale en 2003 (Petfood compris) et les 10 premières entreprises produisent 80,7 % du marché des produits de santé animale (Petfood compris) en 2002. L'examen de ces chiffres montre clairement la concentration du marché du médicament vétérinaire.

#### Identification des manques de disponibilité par filière

L'identification des besoins par filière peut être abordée par plusieurs voies. Il est possible de préciser les manques de médicament de plusieurs manières :

- quelles sont les substances manquantes dans les différentes espèces identifiées à partir de la liste des molécules inscrites dans le règlement LMR ?
- quelles sont les classes thérapeutiques pour lesquelles il n'y a pas de médicament pour les différentes espèces identifiées à partir des médicaments commercialisés ?
- quelles sont les indications thérapeutiques manquantes pour les différentes espèces animales ?

## *Substances manquantes en fonction des espèces*

À partir de la liste des molécules inscrites dans les annexes I, II et III du règlement LMR, il a été réalisé un regroupement des molécules en classes thérapeutiques et ces données ont été croisées avec les espèces de destination.

On peut constater l'absence ou le très faible nombre de molécules disponibles dans des familles thérapeutiques majeures pour de nombreuses espèces.

La situation s'est néanmoins améliorée pour les antibiotiques, avec la décision de l'EMA/CVMP d'extrapoler les LMR à toutes les espèces de 14 molécules antibiotiques.

La situation est plus préoccupante pour les antiparasitaires et insecticides : on ne dispose d'aucune ou de peu de molécules pour les caprins, les lapins, les poissons, les volailles et les abeilles.

## *Indications thérapeutiques manquantes en fonction des espèces*

Ce sujet a été abordé à la fois par les autorités des États Membres et par les associations de vétérinaires au niveau européen et au niveau national.

L'approche généralement adoptée consiste à établir pour chaque espèce et par classe thérapeutique, des listes d'indications thérapeutiques pour lesquelles il n'existe pas de médicaments disponibles.

Les listes proposées peuvent aussi concerner des pathologies pour lesquelles des médicaments existent mais sont considérés comme peu efficaces par les vétérinaires.

Dans certains cas, les auteurs se sont préoccupés des alternatives possibles.

La question des médicaments alternatifs est délicate et demande une analyse au cas par cas. En effet, au-delà de l'efficacité d'un médicament alternatif, d'autres critères peuvent entrer en ligne de compte tels que par exemple, l'adéquation de la présentation du médicament ou de la concentration en principe actif à l'espèce de destination (volume injecté...), la facilité d'utilisation du médicament et éventuellement son coût.

D'autre part, il est nécessaire de distinguer trois types d'absence de « solution thérapeutique » :

- absence de solution thérapeutique dans le cadre de l'AMM d'un médicament vétérinaire ;
- absence de solution thérapeutique même hors AMM avec un médicament vétérinaire ;
- absence totale de solution thérapeutique.

L'EMA/CVMP a mis en place un groupe de travail *ad hoc* sur la disponibilité, qui a rendu ses conclusions en mars 1999, réactualisées en février 2000.

L'approche a consisté à identifier les substances essentielles parmi celles qui n'ont pas pu être inscrites dans une des annexes du règlement LMR. Pour chaque substance, il a été envisagé de vérifier s'il existait des alternatives voir

EMA/CVMP/151/99-Final : « Position paper sur la disponibilité des médicaments vétérinaires (18 Mars 1999), mise à jour en octobre 1999 (EMA/CVMP/731/99-Final), février 2000 (EMA/CVMP/130/00 - Final) et juin 2000 (EMA/CVMP/411/00-Final) ».

Parmi les substances supprimées, huit ont été identifiées comme n'ayant aucune alternative. Il s'agit des substances suivantes : narcobarbital (porc), étorphine (bovin), propionylpromazine (bovin, porc, cheval), acépromazine (bovin, ovin, caprin, porc, cheval), diazépam (bovin, ovin, caprin, porc, cheval, volaille), yohimbine (bovin, renne), fumagiline (abeille, truite).

Les autorités espagnoles ont, quant à elles, publié en 2003 un rapport sur la disponibilité du médicament, dans lequel les manques suivants sont soulignés :

- ovins laitiers et caprins : manque de médicaments antibiotiques, antiparasitaires et anti-inflammatoires et absence d'anesthésiques généraux ou locaux ;
- abeilles : la seule maladie couverte partiellement est la varroase, en revanche, on ne dispose d'aucun médicament pour traiter la nosémose, la loque américaine, les infections fongiques ;
- poules pondeuses : les manques de médicaments concernent principalement les antibiotiques et les antiparasitaires ;
- lapins : les médicaments manquent pour de nombreuses maladies nécessitant des antibiotiques et des antiparasitaires ;
- chevaux : si le manque de médicament est souligné pour cette espèce, aucune liste n'est donnée : les médicaments utilisés le sont le plus souvent sous le couvert de la cascade. Une liste de ces médicaments a été publiée en février 2001 par la Fédération des Vétérinaires d'Europe et une nouvelle liste sera prochainement publiée par l'EMA en 2005.

En France, les manques de médicaments sont nombreux et concernent en premier lieu certaines espèces comme les abeilles, les ovins laitiers, les caprins, les lapins, les animaux de compagnie autres que le chat et le chien... (tableau 2).

## **Essai de mise en évidence des principales causes du manque de disponibilité des médicaments**

Les principales causes du manque de médicament sont l'étroitesse du marché des médicaments vétérinaires (3 % du marché du médicament humain) et sa fragmentation du fait de la multiplicité des espèces. Ces éléments caractéristiques rendent délicate la rentabilisation de la recherche et du développement.

Dans le cadre du règlement LMR, seules ont été défendues les substances qui présentaient un intérêt économique significatif pour les laboratoires pharmaceutiques ; cela a abouti à la disparition de nombreux médicaments utilisés jusqu'alors en l'absence de LMR communautaire.



Espèce	Maladie	Mortalité Morbidity	Traitement autorisé	Alternative	Pistes possibles
Dinde	Histomonose	20 à 100 % mortalité	Aucun ; les seules <i>molécules</i> <i>efficaces</i> sont classées dans l'annexe IV du règlement LMR	Absence	Métronidazole ? Médicaments actifs contre les coccidies ou les cryptosporidies ?
Bovin	Paramphistomose	Mortalité 25 % morbidité	Aucun	Absence	Oxyclosanide
Bovin	Anesthésie	Xylazine (sédatif)	Kétamine	Absence	Association (tiléta- mine – zolazépam), romifidine
Bovin	Botulisme	Mortalité importante	Aucun	Absence	Vaccin (anatoxine D et C) existant en Afrique du Sud et en Australie
Poule	Poux rouges	Morbidity jusqu'à 100 %	Aucun	Produit à base de silice ?	Carbamate, roténone ?
Caprin	Parasitisme	Résistance aux traitements	Benzimidazoles	Absence	Lévamisole, pyrantel, éprinomectine
Caprin	Mammites	Qualité du lait	Aucun	Absence	Cloxacilline, naf- cilline, céfazoline, spiramycine
Caprin	Fièvre Q	Avortements	Vaccin inactivé Efficacité limitée	Absence	Vaccin vivant Hongrie
Abeille	Nosérose	Mortalité importante	Aucun	Absence	Fumagiline
Abeille	Loque américaine	Mortalité importante	Aucun	Absence	Oxytétracycline
Lapin	Gale	Morbidity élevée	Aucun	Absence	Rotenone, fenvalérate, dympilate, amitraz, avermectines
Porcin	Anesthésie		Azapérone (tran- quillisant) Kétamine Thiopental sodique	Absence	Association (tilétamine – zolazépam), acépromazine xylazine

**Tableau 3 :** liste non exhaustive illustrant le manque de disponibilité en France.

Le développement de nouveaux médicaments reste quant à lui limité et est focalisé sur les espèces ou indications dont l'intérêt commercial est suffisant. D'autre part, la défense des anciens médicaments constitue une part importante du budget de Recherche et Développement des laboratoires pharmaceutiques. Selon la Fédération de l'Industrie de la Santé Animale, la remise à niveau réglementaire et scientifique des dossiers des anciens médicaments vétérinaires représenterait près de 40 % du budget de Recherche et Développement.

Si l'augmentation des exigences réglementaires est une nécessité pour améliorer la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments vétérinaires, le niveau de protection général devrait probablement mieux prendre en compte le

contexte économique et s'appuyer sur une analyse bénéfice-risque quantifiée et transparente.

L'évaluation actuelle des dossiers d'autorisation de mise sur le marché s'appuie sur la réglementation et les informations prévues par celle-ci sont demandées indépendamment du fait qu'il s'agit d'un médicament destiné à une espèce mineure ou à une indication mineure. Cette approche a un coût et peut conduire le laboratoire pharmaceutique à abandonner le développement de son médicament face à des coûts jugés excessifs. La conséquence sera l'absence de médicament autorisé sur le marché. Cette situation pourra conduire les utilisateurs à rechercher d'autres solutions (légal ou non). Le risque global sera alors sérieusement augmenté.

Jusqu'à présent, les autorités n'ont pas pris en compte, dans leur analyse de risques, celui de ne pas autoriser un médicament. Il s'agit là d'un point délicat. En effet, cela supposerait que, outre les critères sanitaires, soit pris en compte pour l'autorisation d'un médicament vétérinaire le critère socio-économique. Cette prise en compte devrait pouvoir se faire dans le cadre d'une politique publique de gestion des risques transparente et adaptée à la problématique des indications et espèces mineures.

## • PROPOSITIONS D'ACTION

Le problème de la disponibilité des médicaments vétérinaires ne pourra être résolu que si on met en place un dispositif cohérent incitant les laboratoires pharmaceutiques à développer des médicaments pour des espèces mineures ou des indications mineures, tout en maintenant un haut niveau de protection de la santé du consommateur.

Les mesures qu'il est possible de prendre sont les suivantes :

- extrapolation des LMR ;
- adaptation des exigences tout en garantissant la santé publique ;
- simplification des procédures et coopération entre les États Membres ;
- incitations financières ;
- prise en charge d'études par les établissements publics,
- modifications réglementaires.

Le succès des actions entreprises dans le cadre de la disponibilité des médicaments ne pourra être obtenu que par une action concertée de tous les acteurs de la filière.

## Actions en rapport avec l'établissement des LMR

### *Évolutions possibles au plan scientifique*

La France continuera comme par le passé à proposer l'extrapolation des LMR à toutes les espèces de destination, en accord avec la résolution du Parlement européen

Il convient aussi de continuer de proposer de nouvelles pistes pour établir les LMR au plan scientifique comme cela a été proposé par la France pour les tétracyclines et la streptomycine dans le miel (établissement de LMR à la limite de quantification de la méthode de dosage et démonstration que l'ingestion de résidus de tétracyclines ou de streptomycine lors de la consommation de miel à cette concentration, est négligeable en rapport avec la dose journalière admissible).

Ce travail doit être promu tant au niveau du CVMP que du Codex Alimentarius.

### *Évolutions possibles au plan réglementaire*

Le règlement LMR doit faire l'objet d'évolutions profondes. Un travail dans ce sens est actuellement en cours entre les états membres et la Commission européenne.

## *Incitations possibles au plan financier*

Les pouvoirs publics pourraient prévoir des fonds afin de promouvoir des études et recherches dans des domaines ciblés. La liste des 10 exemples de manques de médicaments identifiés par le groupe de travail pourrait constituer la base pour la mise en place d'un programme de soutien financier des pouvoirs publics. D'ores et déjà, l'AFSSA a financé différentes études qui ont permis d'améliorer la situation (vaccins blue tongue, fièvre Q...)

## *Prise en charge par le secteur public d'études scientifiques*

Les organismes publics doivent pouvoir prendre en charge un certain nombre d'études concernant les résidus (méthodes de détection, études de toxicologie) et publier leurs résultats dans des revues scientifiques ou éventuellement, déposer des dossiers de LMR auprès de l'EMEA.

Cette démarche a été adoptée pour un dossier de LMR développé par l'AFSSA en collaboration avec une université allemande (l'utilisation de l'acide oxalique chez les abeilles). Ce type d'expérience devrait être renouvelée

De manière plus générale, il est nécessaire de soutenir la recherche et les études en matière de sécurité alimentaire.

## Actions en rapport avec la disponibilité des médicaments

### *Définition*

La première démarche consiste à définir plus précisément les notions d'espèce mineure et d'indication mineure.

Les espèces mineures sont définies par exclusion (on définit les espèces majeures) ou en fonction du nombre d'animaux. Au plan européen, le CVMP vient de définir très récemment les espèces mineures en utilisant une approche mixte dans le document suivant : « Points à considérer en ce qui concerne la disponibilité des produits pour les espèces mineures et les utilisations mineures (EMEA/CVMP/610/01-Consultation) ». Les espèces majeures retenues sont les bovins, ovins, porcins, poulets, salmonidés, chiens et chats. Toutes les autres espèces sont des espèces mineures.

De même, pour les indications mineures, plusieurs définitions ont été proposées en fonction du chiffre d'affaires prévisible ou du nombre de cas traités.

L'approche retenue en médecine humaine pour les médicaments orphelins est intéressante et peut certainement être adaptée à la médecine vétérinaire. La désignation de « médicaments orphelins » s'obtient au cas par cas en fonction d'un certain nombre de critères comme la gravité, la fréquence de la maladie, le chiffre d'affaires prévisible, l'absence de médicaments.

Le CVMP dans le même document recommande aussi une approche cas par cas.

Il semble donc possible de proposer pour la médecine vétérinaire un système équivalent à celui qui a été défini dans le règlement CEE 141/2000, qui met en place la réglementation des médicaments orphelins à usage humain. Une telle démarche vient d'être adoptée aux États-Unis où un acte en ce sens a été voté au Congrès en août 2004.

La France doit donc soutenir une modification de la réglementation européenne pour y introduire les définitions d'espèces mineures et d'indications mineures et proposer la création d'un système spécifique voisin de celui existant pour les médicaments orphelins.

### **Adaptation des exigences réglementaires**

Au plan européen, des pistes sont indiquées dans le document EMEA/CVMP/610/01-Consultation. Il conviendrait donc de donner la possibilité à l'AFSSA/ANMV de préciser les exigences scientifiques et techniques du dossier d'AMM au cas par cas, pour les médicaments destinés aux espèces mineures et aux indications mineures, en fonction des lignes directrices existantes.

En outre, il serait souhaitable que la France utilise la possibilité donnée par la directive (article 4, alinéa 2, de la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires), qui autorise l'allègement des AMM pour les animaux de compagnie autres que les chats et les chiens : « les États Membres peuvent admettre, sur leur territoire, dans le cas de médicaments vétérinaires qui sont destinés exclusivement à être utilisés pour les poissons d'aquarium, oiseaux d'appartement, pigeons voyageurs, animaux de terrarium et petits rongeurs, des dérogations aux articles 5, 7 et 8, pour autant que ces médicaments ne contiennent pas de substances dont l'utilisation nécessite un contrôle vétérinaire et que toutes les mesures ont été prises pour éviter une utilisation abusive de ces médicaments pour d'autres animaux ».

### **Simplification des procédures et coopération entre les États Membres**

Il est paradoxal de constater qu'au sein d'une Europe dite « de la libre circulation », de nombreuses entraves persistent et qu'aucune fluidité des échanges de médicaments n'existe. La coopération entre les États Membres doit donc être coordonnée. Les chefs d'agences vétérinaires et le groupe de facilitation de la reconnaissance mutuelle se réunissent régulièrement. Ce dernier constitue un forum approprié pour mettre en place la coordination qui sera décidée par les chefs d'agence.

### **Incitations possibles au plan financier**

Comme pour les LMR, les pouvoirs publics pourraient prévoir des fonds, afin de promouvoir des études et recherches dans des domaines ciblés. La liste des 10 exemples de manque de médicaments identifiés par le groupe de travail, pourrait constituer la base pour la mise en place d'un programme de soutien financier des pouvoirs publics.

Il serait aussi souhaitable de prévoir au plan réglementaire la possibilité d'exonérer partiellement ou totalement les laboratoires, de redevances pour le dépôt d'un dossier

d'AMM destiné à des espèces mineures ou à des indications mineures.

### **Prise en charge d'études scientifiques par le secteur public**

Les organismes publics doivent pouvoir prendre en charge un certain nombre d'études et publier leurs résultats dans des revues scientifiques, afin de les mettre à la disposition des laboratoires pharmaceutiques. Le besoin d'une expertise en santé animale doit en effet être soutenu par les pouvoirs publics. Les laboratoires ont un rôle essentiel à jouer en la matière.

### **Coordination des actions**

Le problème de la disponibilité des médicaments doit être traité sur le long terme et nécessite une coordination des actions menées par différents acteurs, tant au niveau national qu'euro-péen.

Il semble indispensable de suivre et d'accompagner les actions dans ce domaine.

Afin d'assurer cette coordination, un observatoire du médicament vétérinaire a été proposé. En fonction des objectifs poursuivis, cet observatoire pourrait être placé auprès des ministères de tutelle ou de l'AFSSA.

Cet observatoire pourrait avoir les missions suivantes :

- centraliser, faire produire et diffuser au besoin par des programmes spécifiques, les données, analyses, études et recherches sur la situation du médicament vétérinaire en France ;
- faire toutes recommandations et propositions de réforme aux ministres de la Santé et de l'Agriculture pour rationaliser l'utilisation du médicament vétérinaire en France.

La création de cet observatoire constituerait un signe fort pour une politique volontariste en matière de disponibilité du médicament vétérinaire et de sécurisation de la filière ; elle comblerait une lacune importante dans la sécurisation de la chaîne alimentaire. Mais à ce jour, aucune décision officielle n'a été prise sur sa mise en place.

### **• CONCLUSION**

Le problème de disponibilité des médicaments doit être considéré comme un véritable enjeu de santé publique dans toutes ses composantes : santé humaine, sécurité alimentaire, santé animale et préservation de l'environnement.

L'ensemble des mesures envisagées dans cet article a pour but de souligner ce que peut être une véritable politique en matière de disponibilité des médicaments vétérinaires et de prévoir les modalités d'accompagnement et de suivi nécessaires.

Ces mesures doivent permettre de mobiliser l'ensemble des acteurs de la filière et aboutir, à moyen terme, à la mise sur le marché de nouveaux médicaments vétérinaires pour les espèces mineures et les indications mineures.

# TEXTES

• Arrêté Ministériel n° 2003-172 du 3 mars 2003 fixant les conditions particulières de prescription et de délivrance applicables à certains médicaments vétérinaires.

• Code de la Santé Publique – Article L5141-5, Ordonnance n°2001-313 du 11 avril 2001 art.2 Journal Officiel du 14 avril 2001

• Code de la Santé Publique – Article L5141-16, inséré par Ordonnance n° 2001-313 du 11 avril 2001 art.2 Journal Officiel du 14 avril 2001

• Code de la Santé Publique – Article R5146-56 inséré par Décret n°77-635 du 10 juin 1977, art.1 Journal Officiel du 23 juin 1977

• Code de la Santé Publique – Article R5146-52, Décret n° 77-635 du 10 juin 1977 art.1 Journal Officiel du 23 juin 1977 – Décret n° 88-1232 du 29 décembre 1988 art. 4 Journal Officiel du 31 décembre 1988 – Décret n° 2003-263 du 20 mars 2003 art. 10 Journal Officiel du 22 mars 2003.

• Code de la Santé Publique – Article R5146-57, Décret n° 77-635 du 10 juin 1977 art. 1 Journal Officiel du 23 juin 1977 – Décret n° 84-1003 du 16 novembre 1984 art. 6 Journal Officiel du 17 novembre 1984 – Décret n° 99-553 du 2 juillet 1999 art. 14 Journal Officiel du 4 juillet 1999 – Décret n° 2003-263 du 20 mars 2003 art. 17 Journal Officiel du 22 mars 2003

• Communication de la Commission EU Conseil et au Parlement Européen – Disponibilité des médicaments vétérinaires, COM (2000) 806 final, 5 décembre 2000

Communication from the commission to the Council and the European Parliament – Availability of veterinary medicinal products, COM (2000) 806 final, 5 décembre 2000

• Commission Européenne – Fixation de limites maximales de résidus (LMR) de streptomycine et de tétracyclines dans le miel, avril 2003-07-21

• Council of the European Union - Proposal for a Directive of the European Parliament and of the council amending Directive 2001/82/EC on the Community code relating to veterinary medicinal products, COM 2001 44 final, 25 juin 2003

• CVMP – Implementation of the note for guidance on risk analysis approach for residues of veterinary medicinal products in food of animal origin, EMEA/CVMP/069/02, 2002

• CVMP – Note for guidance on the establishment of maximum residue limits for minor animal species, EMEA /CVMP/153a/97-FINAL, novembre 1997

• CVMP – Note for guidance on the establishment of maximum residue limits

for salmonidae and other fin fish, EMEA/CVMP/153b/97 – Final, January 1998

• CVMP – Note for guidance on the risk analysis approach for residues of veterinary medicinal products in food of animal origin, EMEA/CVMP/187/00-FINAL, janvier 2001

• CVMP – Update of the Position Paper on availability of veterinary medicines agreed on 21st June 2000, EMEA/CVMP/411/00-FINAL

• CVMP – Points to consider regarding availability of veterinary medicinal products – Extrapolation of MRLs, EMEA/CVMP/457/03-Consultation, 2003-07-08

• CVMP – Position Paper regarding availability of products for minor uses and minor species (MUMS), EMEA / CVMP/477/03-Consultation, juin 2003

• CVMP – Points to consider regarding efficacy requirements for minor species and minor indications, EMEA/CVMP/610/01 – Consultation, February 2002

• CVMP – Risk assessment – Extrapolation of MRLs to other target species : analysis of published MRLs by FEDESA, EMEA/CVMP/748/99, novembre 1999

• EMEA – Availability of medicines, EMEA/V/2381/99, 20 January 1999

• EMEA – European task force on availability of medicines 3<sup>rd</sup> meeting, EMEA/V/7306/00, 7 March 2000

• EMEA – European task force on availability of medicines 4<sup>th</sup> meeting, EMEA/V/18383/00, 20 June 2000

• EMEA – European task force on availability of medicines 1<sup>st</sup> meeting, EMEA/V/PHJ/uh/33379/99/Rev1/Corr, 14 October 1999

• EMEA – European task force on availability of medicines 2<sup>nd</sup> meeting, EMEA/V/38491/99, 18 January 1999

• EMEA – Elements for orphan drug policy for veterinary medicines, EMEA/V/PHJ/wjp/11689/00, avril 2000

• EMEA – Substances used in veterinary medicinal products for food producing animals in the EU, EMEA/V/11827/03, may 2003

• EMEA – Procedure for orphan medicinal product designation – general principles, EMEA/14222/00/Rev 2, octobre 2002

• European commission – Volume 8 Notice to applicants and note for guidance – Establishment of maximum residue limits (MRLs) for residues of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin, septembre 2001

• Food and Drug Administration - Guidance for industry, FDA approval of new animal drugs for minor uses and for minor species, janvier 1999

• Igas Coperci - Rapport sur la distribution au détail du médicament vétérinaire, mars 2002

• Journal Officiel des Communautés Européennes, C 27 E/80 - Disponibilité des médicaments vétérinaires, Résolution du Parlement européen sur la communication de la Communication au Conseil et au Parlement européen relative à la disponibilité des médicaments vétérinaires (COM(2000) 806 – C5-0105/2001 – 2001/2054 (COS))

• J.L. Poncelet (SNGTV - Commission ovine) – Carences en médicaments ayant une AMM pour l'espèce ovine, 1998

• J.L. Poncelet (SNGTV - Commission ovine) – Carences en médicaments ayant une AMM pour l'espèce ovine, 2002The Regulatory Affairs Journal – Availability of veterinary medicinal products, December 1999

• Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentacion : availability of veterinary medicinal products

• Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentacion : Minor uses, minor species (Joint proposal for action)

• SIMV – Chiffres et commentaires Année 2003, Communiqué de l'Association Interprofessionnelle d'Étude du Médicament Vétérinaire (AIEMV), 2003

• Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique (SNIP) – Chiffres clés des médicaments en France en 2001, avril 2002

• The Regulatory Affairs Journal – Availability of veterinary medicinal products, December 1999

• The Regulatory Affairs Journal – Towards an EU policy for veterinary medicinal products for minor use, minor species : Part 1, June 2002

• The Regulatory Affairs Journal – Towards an EU policy for veterinary medicinal products for minor use, minor species : Part 2, July 2002

• The Regulatory Affairs Journal – Towards an EU policy for veterinary medicinal products for minor use, minor species : Part 3, August 2002

• WOLF A – Projet de memorandum concernant les médicaments pédiatriques, septembre 2000